

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3347660 A1

②① Aktenzeichen: P 3347660.8
②② Anmeldetag: 31. 12. 83
②③ Offenlegungstag: 11. 7. 85

⑤① Int. Cl. 4:
C08K 5/00

C 08 K 5/18
C 08 K 5/34
C 08 L 23/00
C 08 L 27/12
C 08 L 75/04
C 08 K 5/46
A 61 K 9/00
A 61 K 31/19
A 61 K 31/54
A 61 L 15/00

DE 3347660 A1

⑦① Anmelder:

Troponwerke GmbH & Co KG, 5000 Köln, DE

⑦② Erfinder:

Dell, Hans-Dieter, Dr., 5060 Bergisch Gladbach, DE;
Pelster, Bernhard, Dr., 5205 St Augustin, DE;
Wirzbach, Eberhard, 4715 Ascheberg, DE; Ascherl,
Rudolf, Dr., 8100 Garmisch-Partenkirchen, DE;
Burgdörfer, Hans-Heribert, Dr., 5000 Köln, DE

Erfindungsgegenstand

⑤④ Antiphlogistika enthaltende thermoplastische Kunststoffe

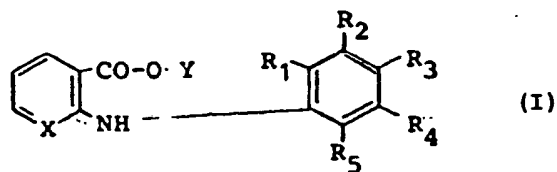
Die vorliegende Erfindung betrifft thermoplastisch verarbeitbare Kunststoffe oder Prepolymere enthaltend nichtsteroidale Antiphlogistika sowie die Herstellung solcher Thermoplasten und ihre Verwendung bei der Bekämpfung von Entzündungen.

Patentansprüche

1. Thermoplastisch verarbeitbare Kunststoffe enthaltend nichtsteroidale Antiphlogistika.

2. Thermoplastisch verarbeitbare Kunststoffe nach Anspruch 1 enthaltend als Thermoplast einen oder mehrere aus der Gruppe Polyethylen, fluorierte Polyolefine, Polypropylen, Ethylen/Propylen-Copolymere, Ethylen/Acrylsäure-Copolymerisate (EAA), verseifte oder nichtverseifte Ethylen/Vinylester-Copolymere, thermoplastische Polyurethane oder Mischungen daraus.

3. Kunststoffe nach Anspruch 1 oder 2 enthaltend ein oder mehrere nichtsteroidale Antiphlogistika der Formel I:



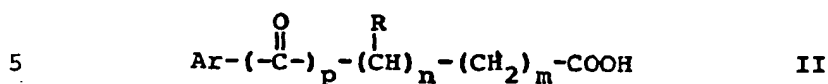
wobei

R_1-R_5 für Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, substituiertes Alkyl,

X für N oder CH und

Y für Wasserstoff, Metallionen, Alkyl sowie substituiertes Alkyl steht,

und/oder der Formel II:



wobei

R für Wasserstoff, niedriges Alkyl, substituiertes Alkyl,

10 Ar für Aryl, Heteroaryl, substituiertes Aryl, substituiertes Heteroaryl steht, und

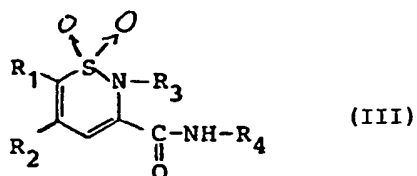
n + m eine ganze Zahl bedeuten und den Wert Null, 1 oder 2 besitzen und

p Null oder 1 bedeutet,

15 mit der Bedingung, daß Ar nicht Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wenn m + n und p den Wert Null besitzen,

sowie deren Ester oder Amide,

und/oder der Formel III:



wobei

- R_1, R_2 zusammen einen Aryl- oder Heteroarylring
mit einem N-Atom bilden,
- 5 R_3 eine niedere Alkylgruppe mit 1 - 4
C-Atomen,
- R_4 einen Heteroarylrest mit mindestens
einem Heteroatom darstellen.
- 10 4. Verfahren zur Herstellung von Thermoplasten nach
einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
gekennzeichnet, daß man nichtsteroidale Antiphlogi-
stika in an sich bekannter Weise in die Thermo-
plasten einarbeitet.
- 15 5. Verwendung von Thermoplasten nach einem oder mehre-
ren der Ansprüche 1 bis 3 zur Bekämpfung von Ent-
zündungen.

- 5 6. Kanülen und Katheter bestehend aus Thermoplasten nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, insbesondere aus Polyethylen, dessen Copolymere EPM, EPDM und EAA oder thermoplastischem Polyurethan enthaltend Etofenamat.
- 10 7. Kanülen und Katheter bestehend aus Thermoplasten nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, insbesondere aus Polyethylen, dessen Copolymere EPM, EPDM und EAA oder thermoplastischem Polyurethan enthaltend Indometacin.
- 15 8. Kanülen und Katheter bestehend aus Thermoplasten nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, insbesondere aus Polyethylen, dessen Copolymere EPM, EPDM und EAA oder thermoplastischem Polyurethan enthaltend Acemetacin.
- 20 9. Kanülen und Katheter bestehend aus Thermoplasten nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, insbesondere aus Polyethylen, dessen Copolymere EPM, EPDM und EAA oder thermoplastischem Polyurethan enthaltend Diclofenac.
- 25 10. Kanülen und Katheter bestehend aus Thermoplasten nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, insbesondere aus Polyethylen, dessen Copolymere EPM, EPDM und EAA oder thermoplastischem Polyurethan enthaltend Piroxicam.

11. Kanülen und Katheter bestehend aus Thermoplasten nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, insbesondere aus Polyethylen, dessen Copolymere EPM, EPDM und EAA oder thermoplastischem Polyurethan enthaltend Ketoprofen.
- 5

TROPONWERKE GmbH & Co. KG

5000 Köln 80

Je/Kü-c

Antiphlogistika enthaltende thermoplastische Kunststoffe

Die vorliegende Erfindung betrifft thermoplastisch verarbeitbare Kunststoffe oder Prepolymere enthaltend nicht-steroidale Antiphlogistika sowie die Herstellung solcher Thermoplasten und ihre Verwendung bei der Bekämpfung von

5 Entzündungen.

Für viele medizinische Einsatzgebiete, beispielsweise Kanülen, Katheter, Schläuche, künstliche Blutgefäße, Implantate, Herzklappen, Folien usw. werden Kunststoffe verlangt, die außer ihren spezifischen

10 mechanischen Eigenschaften auch gute Blut- und Gewebeverträglichkeit besitzen. Von besonderem Vorteil können hier lokal begrenzte antiphlogistische Wirkungen sein.

Antiphlogistika werden bisher bei Mensch und Tier oral, rektal oder cutan appliziert.

15 Bei der Infusionstherapie über Kanülen aus Kunststoff bzw. plastischem Material treten bei längerer Verweildauer vielfach thrombotische und/oder phlebitische Reaktionen der kanülierten Vene auf. Nach A. Fassolt, Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS), 68, 1682 - 2686 (1979),

beträgt die mittlere Häufigkeit venöser Reaktionen bei 4-tägiger Implantationsdauer bereits 50 %. Nach M.A. Galni, A.W. Tuberville, S.A. Obstbaum and J.M. Goldstein, Trans, ophthal. Soc. U.K. 101, 84 - 86, 5 1981, können z.B. Nylon und Polypropylen im Humanserum chemotaktisch wirken.

Gute physikalische Eigenschaften und Blutkompatibilität versprach man sich z. B. von segmentierten Polyetherurethanen und ihren Copolymeren, wie "Biomer" (Ethicon, 10 Inc.) und "Avcothane" (Avco-Everett Corp.). Obgleich ihre biologischen Eigenschaften, verglichen mit denen üblicher Materialien relativ gut sind (S.D. Bruck, S. Rabin, R.J. Ferguson, Biomater., Med. Devices, Artif. Organs, 1, 191 (1973)), wurden viele Verbesserungsversuche unternommen. Einige Stichworte seien 15 hier genannt:

1. Oberflächenmodifizierte Hydrogele (S.D. Bruck, J. Biomed. Mater. Res., 7, 387 (1973) und A.S. Hoffmann, G. Schmer, C. Harris, W.G. Kraft, Trans. Am. 20 Soc. Artif. Intern. Organs 18, 10 (1972))
2. Chemisch, strahlenchemisch oder durch Mikrowellen initiierte Pfropfung von Polymeroberflächen
3. Plasma-Polymerisation (H. Yasuda, "Plasma Polymerisation" in "The Synthesis of New Polymers. Modern 25 Methods" (N.Yoda, Ed.), Dekker, New York, N.Y.1975)

4. Chemische Oberflächenmodifizierung, z. B. durch Heparinisierung (P. Ferruti u. a., DOS 2728781 v. 25. 6. 77/9. 11. 78), Urokinase-Anlagerung (Unitika KK, JA 54068097 vom 9. 11. 77/31. 5. 79) oder
5 Aufbringen von Pyrazolinderivaten (Unitika KK, JA 54030172 v. 10. 8. 77/6. 3. 79)

Für die Anwendung in Polydimethylsiloxan-Kapseln sei auf Jones und Datko, (Agents Actions, 7, 555 (1977)) hingewiesen; in vernetzten Polyethylenoxiden siehe
10 Embrey, Mostyn, Powell (EP 0016652 vom 21. 3. 80), in vernetzten Polyoxyalkylenen siehe ICI Ltd. Brit. Pat. 1551620 vom 13. 12. 76 (Appl. 30. 8. 79).

Ferner sind antiinflammatorische und analgetische Pflaster bekannt, die z. B. eine Indomethacin-enthaltende copolymerisierte Schicht aufweisen (Nitro Electric Ind. Co., Ltd., Jap. Pat. 126269 vom 29. 9. 79)
15 oder den Wirkstoff im Kleber enthalten (Jpn. Kokai Tokkyo Koho 81, 20514, 26. 2. 1981, Appl. 79/96427 27. 7. 79).

20 Die vorbeschriebenen Materialien oder Verfahren sind zur Herstellung medizinischer Bedarfsartikel nur bedingt geeignet.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, wirkstoffhaltige thermoplastische Materialien bereitzustellen, die mit den in der Kunststoffindustrie üblichen
25

Verfahren verarbeitet werden können und ohne weitere Nachbehandlung bioverträgliche und antiphlogistische Eigenschaften aufweisen.

- Überraschenderweise gelang es, antiphlogistisch wirk-
- 5 same Substanzen in Kunststoffe zu inkorporieren, welche zur Herstellung von Kathetern, Kanülen etc. geeignet sind. Die Wirkstoffe sind ohne Zersetzung und mit guter content uniformity inkorporierbar. Aus den entsprechenden Präparaten werden die Wirkstoffe in vivo über einen mehr-
- 10 tägigen Zeitraum freigesetzt. Hierbei besitzen die Verumkatheter, im Vergleich zu Placebokathetern (ohne Antiphlogistikum), eine bessere Venenverträglichkeit.

- Gegenstand der Erfindung sind daher thermoplastisch verarbeitbare Kunststoffe, enthaltend nichtsteroidale
- 15 Antiphlogistika und deren humantherapeutische und veterinärmedizinische Anwendung.

- Thermoplastisch verarbeitbare Kunststoffe - kurz Thermoplasten - sind organische polymere Massen, die verformbare Schmelzen bilden und nach dem Erstarren der Schmel-
- 20 ze unverändert sind. Sie können nach verschiedenen bekannten Methoden z.B. durch Extrudieren, Spritzgießen, Pressen, Tiefziehen zu beliebigen Formkörpern verarbeitet werden.

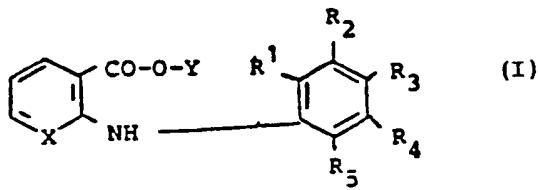
- Beispiele für Thermoplasten im Sinne der Erfindung sind:
- 25 Polymerisate wie Polyolefine (z.B. Polyethylen, Polypropylen, fluorierte Ethylen/Propylen-Copolymerisate, Ethy-

- len/Propylen-Copolymerisate mit thermoelastischen Eigenschaften (EPM Polymere), Ethylen/Acrylsäure-Copolymerisate und Terpolymerisate aus Ethylen, Propylen und geringen Mengen nicht-konjugierter
- 5 Diene mit thermoplastischen Eigenschaften (EPDM Rubber), Styrolpolymerisate (z.B. Polymethylmethacrylat); Polyvinylcyanide (z. B. Polyacrylnitril); Polyvinylhalogenide (z. B. Polyvinylchlorid) und eine große Zahl von Mischpolymerisaten aus den oben angegebenen Produkten
- 10 zugrunde liegenden Monomeren z.B. Copolymerisate von Styrol und Acrylnitril und gegebenenfalls verseifte Copolymerisate von Ethylen und Vinylacetat. Weitere Beispiele sind Polykondensate wie Polycarbonate (z.B. Bisphenol-A-Polycarbonat; Polyester (z.B. Polyethylenterephthalat); Polyamide (z.B. Polycaprolactam); Polyphenylenoxid, Polyacetale (z.B. Polyoximethylen); Celluloseester (z.B. Cellulosepropionat) und Polyurethane soweit sie
- 15 thermoplastische Eigenschaften haben. Für nähere Einzelheiten siehe Kunststoff Taschenbuch 19. Auflage, Seite
- 20 207 - 376, Carl-Hanser-Verlag (1974).

Es sind selbstverständlich auch Thermoplasten geeignet, die nach der Verformung zu Formkörpern noch nachgehärtet werden müssen, oben als Prepolymere bezeichnet.

- Nichtsteroidale Antiphlogistika im Sinne der vorlie-
- 25 genden Erfindung sind eines oder mehrere Antiphlogistika der allgemeinen Formeln I und/oder II.

Antiphlogistika der allgemeinen Formel I besitzen die folgende Struktur:



wobei

5 R₁ - R₅ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, substituiertes Alkyl,

X N oder CH und

Y Wasserstoff, Metallionen, Alkyl oder substituiertes Alkyl

10 bedeutet.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom, vorzugsweise Chlor und/oder Brom. Niederes Alkyl ist bevorzugt Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen, besonders bevorzugt 1 - 4 C-Atomen, substituiertes Alkyl für R₁-R₅ bedeutet bevorzugt Trihalogenalkyl, besonders bevorzugt Trifluoromethyl. Unter Metallionen sind die Ionen der Alkalimetalle, Erdalkalimetalle und des Aluminiums zu verstehen. Substituiertes

Alkyl für Y bedeutet bevorzugt Alkoxy, Alkoxyalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkoxalkyl, Trihalogenalkyl, wobei die Anzahl der C-Atome 1 bis 6 beträgt und die Alkylkette gerade oder verzweigt sein kann.

- 5 Vorzugsweise werden Antiphlogistika der allgemeinen Formel I eingesetzt, in welcher

R_3 und R_4 Wasserstoff

X Stickstoff oder eine CH-Gruppe,

10 Y Wasserstoff, Metallionen, Alkyl oder substituiertes Alkyl und

R_1 , R_2 und R_5 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder substituiertes Alkyl bedeuten.

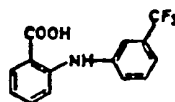
Besonders bevorzugt sind Antiphlogistika der allgemeinen Formel I, in welcher

15 X für eine CH-Gruppe steht und

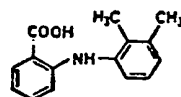
R_1 , R_2 und R_5 Methyl, Trifluormethyl oder Chlor bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind die folgenden Antiphlogistika:

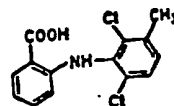
1. N-(α,α,α -Trifluor-m-tolyl)-
anthranilsäure
= Flufenaminsäure



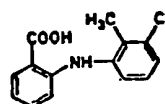
2. N-(2,3-Xylyl)-anthranilsäure



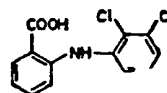
3. N-(2,6-Dichlor-m-tolyl)-
anthranilsäure



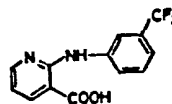
4. N-(3-Chlor-o-tolyl)-
anthranilsäure



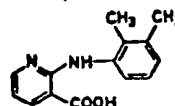
5. N-(2,3-Dichlorophenyl)-
anthranilsäure



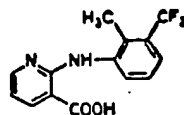
6. N-(α,α,α -Trifluor-m-tolyl)-
nicotinsäure
= Nifluminsäure



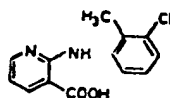
7. N-(2,3-Xylidino)-nicotinsäure



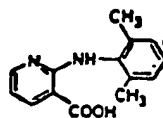
8. 2-(2-Methyl-3-trifluormethyl-anilino)-nicotinsäure



9. N-(3-Chlor-o-tolyl)-nicotinsäure

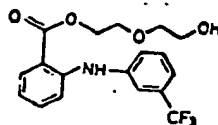


10. 2-(2,6-Xylidino)-nicotinsäure

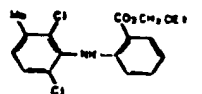


und deren Ester, besonders

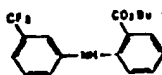
11. 2-(2-Hydroxyethoxy)-ethyl-N-(α,α,α -trifluor-m-tolyl)-anthranilat
= Etofenamat



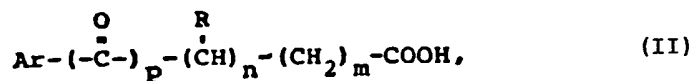
12. Ethoxymethyl-N-(2,6-dichloro-m-tolyl)-anthranilat



13. Methyl-, Ethyl-, i./n-Propyl-, Butyl-N-(α,α,α -trifluor-m-tolyl)-anthranilat, z.B.



Nichtsteroidale Antiphlogistika im Sinne der vorliegenden Erfindung sind ferner Antiphlogistika der allgemeinen Formel II mit der Struktur:



5 in welcher

R Wasserstoff, niederes Alkyl, substituiertes Alkyl,

Ar Aryl, Heteroaryl, substituiertes Aryl, substituiertes Heteroaryl und

10 n + m eine ganze Zahl bedeuten und den Wert Null, 1 oder 2 besitzen,

p Null oder 1 bedeutet,

mit der Bedingung, daß Ar nicht Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wenn n und m und p den Wert Null besitzen,

15 sowie deren Ester oder Amide.

Vorzugsweise bedeuten niederes Alkyl R Reste mit 1 - 6 C-Atomen, bevorzugt 1 - 4 C-Atomen, substituiertes Alkyl Alkoxyalkyl oder Trihalogenalkyl; Aryl bzw. Heteroaryl Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Pyrölyl, Indenyl, Indölyl,

20 Benzthiazinyl, Phenothiazinyl.

- Substituenten für Aryl bzw. Heteroaryl sind Alkyl, bevorzugt grad- und verzweigt-kettiges Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen, Alkoxy, Oxalkyl, Acyl, Hydroxyl, Acetoxy, Benzoyl, substituiertes Benzoyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenoxy, Halogen, Phenylalkenyl, Phenylalkyl.

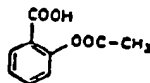
- Die Ester sind Alkylester mit 1 - 6 C-Atomen, bevorzugt 1 - 4 C-Atomen, besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, i- und n-Propyl, substituiertes Alkyl, z.B. β -Hydroxyethyl, Ester mit Glycolsäure. Die Amide können in der Gruppierung $-\text{CO}-\text{NH}_2$ an Stelle eines oder beider Amid-Wasserstoffe auch niedrigere Alkyle bzw. substituiertes Alkyle enthalten.

Besonders bevorzugt sind die folgenden Antiphlogistika der allgemeinen Formel II:

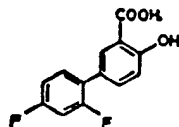
14. 2-Hydroxybenzoesäure



15. 2-Acetoxybenzoesäure



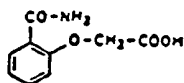
16. 2',4'-Difluor-4-hydroxy-3-biphenylcarbonsäure



17. 2-Hydroxybenzamid

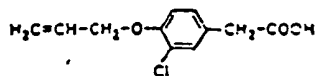


18. [2-(Aminocarbonyl)phenoxy]-
essigsäure



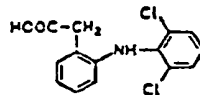
19. 4-Allyloxy-3-chlorophenyl-
essigsäure

= Alclofenac



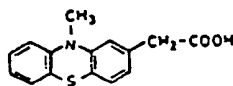
20. 2-[(2,6-Dichlorophenyl)amino]-
phenylessigsäure

= Diclofenac

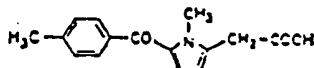


21. 10-Methyl-phenothiazin-2-
yllessigsäure

= Metiazinsäure

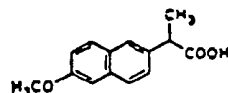


22. 1-Methyl-5-(p-toluoyl)-pyrrol-
2-yl-essigsäure

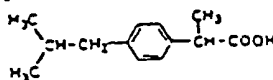


23. D-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-
propionsäure

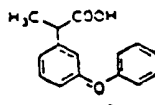
= Naproxen



24. 2-(p-Isobutylphenyl)-
propionsäure

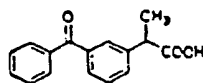


25. 2-(3-Phenoxyphenyl)-
propionsäure

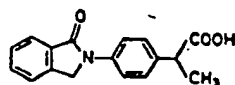


26. 2-(m-Benzoylphenyl)-
propionsäure

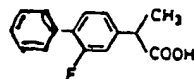
= Ketoprofen



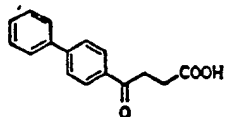
27. 2-[4-(1-Oxo-2-isoindolyl)-phenyl]-propionsäure
= Indoprofen



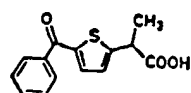
28. 2-(2-Fluorbiphenyl-4-yl)-propionsäure



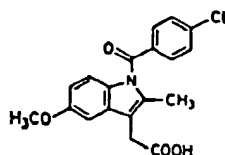
29. 3-(4-Biphenylcarbonyl)-propionsäure



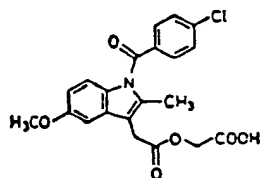
30. 2-(5-Benzoyl-2-thienyl)-propionsäure



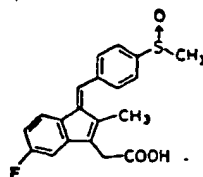
31. 1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-essigsäure
= Indometacin



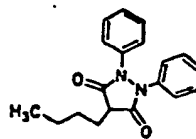
32. [1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-acetoxy]essigsäure
= Acemetacin



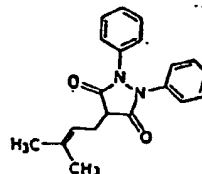
33. (Z)-5-Fluor-2-methyl-1-[[[4-methylsulfinyl]phenyl]methylene]-1H-inden-3-essigsäure



34. 4-Butyl-1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidin-dion
= Phenylbutazon

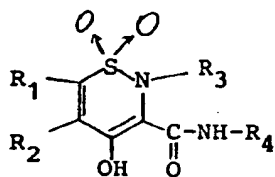


35. 4-Prenyl-1,2-diphenyl-pyrazolidin-3,5-dion
= Feprazon



sowie deren Alkylester und substituierte Alkylester.

- Bevorzugt sind ferner die folgenden Antiphlogistika der
5 allgemeinen Formel III:



III

in welcher

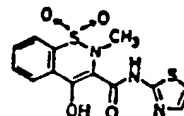
R₁ und R₂ zusammen einen Aryl- oder Heteroarylring mit
einem Stickstoffatom bilden,

R₃ eine niedere Alkylgruppe mit 1-4 C Atomen,

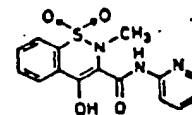
R₄ einen Heteroarylrest mit mindestens einem Heteroatom darstellen.

Besonders bevorzugt sind die folgenden Antiphlogistika
5 der allgemeinen Formel III:

36. 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-thiazolyl-
2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-
1,1-dioxid



37. 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-pyridinyl-
2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-
1,1-dioxid



Die vorstehend genannten Antiphlogistika der allgemeinen
Formel I und II können sowohl einzeln als auch zu
10 mehreren in die Thermoplasten eingearbeitet werden.

Die Antiphlogistika können in einer Menge von 1 - 30
Gew.-%, vorzugsweise 2 - 20 Gew.-% in die Thermoplasten
eingearbeitet werden.

- Hierzu kann man sich in der Kunststoffcompoundierung üblicher Methoden bedienen. Beispielsweise kann man das Antiphlogistikum in fester oder in flüssiger Form mit den als Pulver oder Granulat vorliegenden Thermoplasten mischen und die Mischung in einem Extruder aufschmelzen, homogenisieren und das Extrudat wieder granulieren. Man kann auch das Antiphlogistikum, ebenfalls fest oder flüssig, auf dem Walzenstuhl in das Polymerisat einarbeiten. Das dabei entstehende Walzfell kann anschließend granuliert werden. Es ist auch möglich, das Antiphlogistikum durch Kneten in einer üblichen Knetvorrichtung einzuarbeiten. Die Arbeitstemperaturen müssen für jeden einzelnen Fall so gewählt werden, daß der thermoplastische Kunststoff sich plastifizieren läßt, aber die Zersetzungstemperatur des einzuarbeitenden Wirkstoffs nicht erreicht wird. Es hat sich herausgestellt, daß bevorzugt für gute Homogenität des Produktes, der Wirkstoff in flüssiger Form vorliegen soll, d.h. geschmolzen oder gegebenenfalls gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel.
- 20 Bevorzugt arbeitet man Verbindungen mit niedrigem Schmelzpunkt und guter Thermostabilität ein, z.B. Alclofenac bei 91 - 170°C, Ketoprofen bei 94 - 180°C, Phenylbutazon bei 105 - 180°C, Etofenamat bis 180°C, Didofenac (säure) bei 156 - 176 °C.
- 25 Weiter besonders geeignet sind Verbindungen mit Schmelzpunkten bis 160° und guter Thermostabilität, z.B. Acemetazin (Einarbeitung 150-190°C, Flufenaminsäure 133-180°C, Indometacin 155-180°C, Naproxen 154-180°C, Feprazon 153-180°C und Metiazinsäure 146-160°C).

Weiter besonders geeignet sind Verbindungen mit hohem Schmelzpunkt, die sich nicht zersetzen, z.B. Niflumin-säure (Einarbeitung bei 204-220°C), Sulindac (189-210°C) und Indoprofen (213-220°C).

- 5 Die in vivo Liberation der Antiphlogistika aus Kunststoffkathetern konnte tierexperimentell belegt werden. Die Versuche wurden mit männlichen Ratten /Stamm: Bor: WISW (SPF-Cpb), Gewicht um 200 g/ durchgeführt. Polyethylenkatheter mit Verbindung 11 wurden Ratten in eine
- 10 Vena femoralis in Höhe der Leistenbeuge vorgeschoben, der Katheter durch eine Außennaht rund um das Gefäß, die nicht zu einer Ligatur führte, fixiert. Das Katheterende wurde verschweißt. Die Applikationsdauer betrug 1, 7, bzw. 10 Tage. Danach wurde der Gehalt an
- 15 Verbindung 11, im Vergleich zu nicht implantierten 11-haltigen Kathetern ermittelt. Die liberierte Menge an Wirkstoff ergibt sich aus der Differenz des Gehaltes vor Inkorporation und nach unterschiedlich langer Verweildauer. Bei Ratten wurde bis zu $59,2 \pm 4,9$ % der Ver-
- 20 bindung 11 in vivo liberiert.

Auch bei Kaninchen (Instillation des Katheters in die Ohrvene) wurde eine, mit der Verweildauer ansteigende Liberation bis zu ca. 75 % (10. Tag) festgestellt.

- Die Gewebeverträglichkeit wurde durch Vergleich von
- 25 Verum- und Placebo-Kathetern (mit und ohne Antiphlogistikum) jeweils am gleichen Tier geprüft.

3347660

- 18 - 23

Die Schutzwirkung der Verbindung 11, welche in PE-Katheter inkorporiert war, konnte an Kaninchen (männliche Weiße Neuseeländer; Gewicht 2,3 - 4,1 kg) demonstriert werden. Den Tieren wurden Verum- und Placebokatheter (mit bzw. 5 ohne 11) in Ohrvenen inkorporiert, fixiert und 7 Tage in den Venen belassen. Die Abbildungen zeigen unterschiedliche Venenquerschnitte.

In Abb. 1 ist ein Venenquerschnitt nach 7-tägiger Implantation eines Placebo-Katheters, in Abb. 2 nach 7-tägiger 10 Implantation eines Verumkatheters dargestellt.

Abb. 1 zeigt eine ausgedehnte entzündliche Reaktion in der Ohrvene des Kaninchens am 7. Tag nach der Implantation eines PE-Katheters.

Nach Abb. 2 ruft die Implantation eines 11-haltigen PE- 15 Katheters in die Ohrvene des Kaninchens nahezu keine Entzündungsreaktion am 7. Tag nach Implantation hervor.

Es ist deutlich zu erkennen, daß unter dem Einfluß des in vivo liberierten Wirkstoffes eine entzündliche Reaktion im Vergleich zum Placebo weitgehend verhindert wird.

20 In den Abbildungen bedeutet: 1/Tunica intima, 2/Tunica media und 3/Tunica externa.

Die in vivo Liberation der Verbindungen 1 und 11, welche
in Mengen von 10 % in Polyethylen-Katheter inkorporiert
waren, wurde an Ratten (männliche Tiere, Stamm: BOR;
WISW (SpF-Cpb), Gewicht um 200 mg), denen die Katheter
5 über eine "Braun'sche Kanüle" in den Intraperitoneal-
raum gegeben wurden und welche dort 3 bzw. 7 Tage lang
verblieben, nachgewiesen. Die Liberation wurde durch
Ermittlung des Restgehaltes an 1 bzw. 11 im Katheter
nach mehrtägiger Applikation, im Vergleich zum nicht
10 implantierten Verumkatheter bestimmt.

Wirkstoff Applikation % in vivo Liberation
(d)

1	3 7	57,7 ± 3,7 78,9 ± 3,4
11	3 7	75,0 ± 1,7 86,3 ± 4,8
34	3 7	51,4 ± 6,0 79,8 ± 2,2

In vitro läßt sich in Ethylen-Propylen-Copolymer inkorporiertes Etofenamat mit Aceton quantitativ isolieren, während Etofenamat aus Polyurethan bevorzugt mit Ethanol extrahiert wird (Siedehitze, unter Rühren und Rückfluß). Die in vitro-Liberation erfolgt aus Polyurethan schneller als aus dem Ethylen-Propylen-Copolymer. Es treten keine Neben- oder Zersetzungsprodukte auf, die content uniformity ist gut.

Beispiel 1

10 1000 g Polyethylen (Baylon 22H764) wurden auf einem Troester Labormischwalzwerk 40 Minuten bei 130°C unter portionsweiser Zugabe von insgesamt 100 g Etofenamat gewalzt, anschließend granuliert. Es resultierte ein gleichmäßig opakes Granulat, das sich zu homogenen Preßplatten von
15 0,3 bis 2 mm Dicke weiterverarbeiten ließ. Der Wirkstoff war chemisch unverändert und homogen im Kunststoff verteilt.

TP 73

Beispiel 2

1000 g Polyethylen (Baylon 22H764) und 100 g Etofenamat wurden bei 160°C zu einem opaken Walzfell verarbeitet und anschließend granuliert. Das Granulat wurde dann auf
5 einem Laborextruder bei Massetemperaturen von 160 - 170°C zu Schläuchen von 1 - 3 mm Durchmesser verarbeitet. Diese Schläuche enthielten 10 % unverändertes Etofenamat in gleichmäßiger Verteilung und zeigten ein opakes Aussehen sowie eine "fettig" erscheinende Oberfläche. Labor- und
10 Tierversuche bewiesen eine deutliche Wirkstoffabgabe und signifikant positive physiologische Wirkungen (s. oben).

Beispiel 3

1000 g Polyethylen (Baylon 19N430) und 100 g Etofenamat (Verbindung 11) wurden bei 90 - 95°C zu einem Walzfell
15 verarbeitet, anschließend granuliert und zu homogenen Platten gepreßt.

Beispiel 4

400 g Ethylen/Propylen-Copolymer (Levaflex EP 281) und 83,6 g Etofenamat wurden bei 170°C zu einem Walzfell
20 verarbeitet, anschließend granuliert und zu homogenen, sehr flexiblen, anschiessamen, 0,5 mm dicken Platten gepreßt.

Beispiel 5

1000 g Ethylen/Vinylalkohol-Copolymer (Levasint S 31 natur) und 100 g Etofenamat wurden bei 90°C zu einem Walz-
25

fell verarbeitet, anschließend granuliert und zu homogenen Platten gepreßt.

Beispiel 6

- 500 g Polyethylen (Baylon 19N430) und 52,5 g Indometacin wurden auf einem Mischwalzwerk "Schwabenthan 200" bei 155°C in 10 Minuten zu einem weißen Walzfell verarbeitet, anschließend granuliert und bei 150°C zu Schläuchen von 1 - 3 mm Durchmesser extrudiert. Das Material zeigte gute content uniformity, deutliche Wirkstofffreisetzung in vivo und positive physiologische Wirkung (s. oben).

Beispiel 7

- 500 g Polyethylen (Baylon 19N430) und 53,1 g Flufenaminsäure wurde bei 155°C zu einem bernsteinfarbenen Walzfell verarbeitet, anschließend granuliert und bei 150°C zu dünnen Schläuchen extrudiert. Das Material zeigte gute content uniformity, deutliche Wirkstoffliberation in vivo und positive physiologische Wirkung (s. oben).

Beispiel 8

- 500 g Polyethylen (Baylon 19N430) und 51,9 g Acemetacin wurden bei 155°C zu einem gelben Walzfell verarbeitet, anschließend granuliert und zu 0,3 mm dicken Platten gepreßt. Der Wirkstoff war chemisch unverändert und homogen im Kunststoff verteilt. Wirkstoffliberation und pos. physiologische Wirkung wurde nachgewiesen (s.oben).

Beispiel 9

500 g Polyethylen (Baylon 19N430) und 50 g Phenylbutazon wurden bei 140°C zu einem Walzfell verarbeitet, anschließend granuliert und bei 150°C zu dünnen Schläuchen extrudiert. Das Material zeigte gute content uniformity, deutliche Wirkstoffliberation in vivo und positive physiologische Wirkung (s. oben).

Beispiel 10

500 g thermoplastisches Polyurethan (für medizinische Bedarfsartikel geeignetes PU 786 der Bayer AG) und 50 g Etofenamat wurden bei 170°C zu einem Walzfell verarbeitet, anschließend granuliert und zu 0,3 mm dicken Platten gepreßt. Es resultierte ein nahezu transparentes, hochflexibles Material hoher Reißdehnung (> 600 %). Der Wirkstoff war homogen im Kunststoff verteilt und wurde chemisch unverändert wieder freigesetzt.

Beispiel 11

500 g thermoplastisches Polyurethan auf Basis MDI/Polyether/Polyester (Desmopan 786 der Bayer AG) und 50 g Piroxicam wurden bei 210°C zu einem Walzfell verarbeitet, anschließend granuliert und zu hochflexiblen, 0,3 mm dicken Platten gepreßt. Der Wirkstoff war homogen im Kunststoff verteilt und wurde chemisch unverändert freigesetzt.

Beispiel 12

5 500 g Polyethylen (PE 22H768 der Bayer AG) und 50 g Diclofenac (Säure) wurden bei 170 - 175°C zu einem Walzfell verarbeitet, anschließend granuliert und zu 0,3 mm dicken Platten gepreßt. Der Wirkstoff war homogen im Kunststoff verteilt und wurde chemisch unverändert wieder freigesetzt.

30.
- Leerseite -

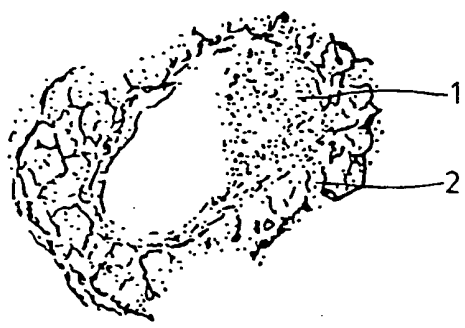


FIG. 1

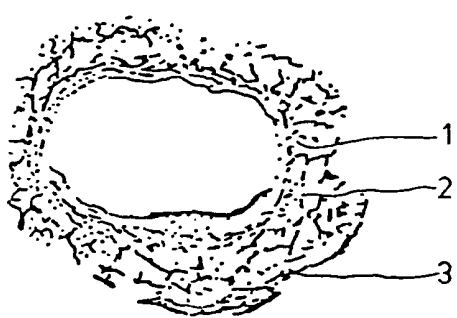


FIG. 2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)